

Novosti u liječenju gestacijskog dijabetesa

Update on treatment of gestational diabetes

Nika Hlača¹, Sanja Klobučar Majanović^{2*}

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

² Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Gestacijski dijabetes (GDM) najčešći je metabolički poremećaj u trudnica povezan s neželjenim ishodima trudnoće i dugoročnim zdravstvenim rizicima za majke i njihovo potomstvo. Prevalencija GDM-a u svijetu raste zbog epidemije debljine, sve starije dobi trudnica i strožih dijagnostičkih kriterija. Promjena životnog stila temeljena na uravnoteženoj prehrani i prirast tjelesne mase unutar poželjnih okvira imaju vodeću ulogu u liječenju GDM-a. Ako glikemijske ciljeve nije moguće ostvariti samo dijetom, indicirana je terapija inzulinom s obzirom na to da za oralne antihyperglikemike još nema dovoljno podataka o dugoročnoj sigurnosti. Budući da žene s GDM-om imaju doživotni rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2, potrebno je redovito praćenje i probir na šećernu bolest 4 do 12 tjedana nakon poroda te potom svake 1 do 3 godine. Cilj ovog članka je prikazati novosti u liječenju gestacijskog dijabetesa.

Ključne riječi: dijetoterapija; gestacijski dijabetes; inzulin; metformin

Abstract. Gestational diabetes (GDM) is the most common metabolic disorder in pregnant women associated with adverse pregnancy outcomes and long-term maternal and offspring health risks. Worldwide GDM prevalence is increasing in the setting of the obesity epidemic, advanced maternal age, and tighter diagnostic criteria. Lifestyle interventions that promote healthy eating behaviours and healthy weight gain play a key role in the management of GDM. If glycemic targets are not achieved with diet alone, insulin therapy is recommended since oral antihyperglycemic agents lack long-term safety data. Because GDM is associated with an increased lifetime maternal risk for type 2 diabetes women should be followed up regularly and screened for diabetes 4- to 12-weeks postpartum and every 1–3 years thereafter. The aim of this article is to present an update on treatment of gestational diabetes.

Key words: dietary intervention; gestational diabetes; insulin; metformin

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović,
dr. med.

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti
metabolizma, Klinika za internu medicinu,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: sanja.klobucar@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Gestacijski dijabetes (GDM) jest oblik šećerne bolesti prvi put dijagnosticiran u 2. ili 3. trimestru trudnoće¹. Nastaje zbog nedostatne funkcije gušterače u stanju inzulinske rezistencije povezane s hormonalnim promjenama u trudnoći.

Prevalencija GDM-a u Republici Hrvatskoj iznosi 4,67 %, a u svijetu 3 – 8 %². U Hrvatskoj se u posljednjem desetljeću prevalencija povećala čak četiri puta, što je posljedica povećanja učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj GDM-a, primjene strožih dijagnostičkih kriterija te kvalitetnijeg i pouzdanijeg bilježenja podataka u prijave poroda².

Brojna su istraživanja potvrdila čvrstu vezu između GDM-a i nepovoljnih ishoda trudnoće, kao što su preeklampsija, abnormalnosti rasta fetusa, najčešće u smislu makrosomije te niz komplikacija pri porodu uključujući povećanu perinatalnu smrtnost³. Trudnice s GDM-om imaju povećan rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularne bolesti kasnije tijekom života, a dugoročne posljedice za potomstvo uključuju pretilost, dijabetes i metabolički sindrom³. Probir i dijagnostički testovi za gestacijski dijabetes omogućuju rano prepoznavanje potrebe za terapijom kako bi se izbjegle perinatalne komplikacije i ublažio kardio-metabolički rizik koji doživotno opterećuje žene s anamnezom GDM-a i njihovo potomstvo. Mnoga ispitivanja pokazuju da se rizik od GDM-a može smanjiti pravilnom prehranom, vježbanjem i promjenom životnih navika⁴.

SUVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI GESTACIJSKOG DIJABETESA

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se na temelju rezultata testa oralnog opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*; OGTT) koji se izvodi između 24. i 28. tjedna trudnoće. Kriteriji za dijagnozu su zadovoljeni ako je bilo koja od triju vrijednosti glukoze u plazmi koje se ovim testom određuju povišena (glukoza u plazmi natašte $\geq 5,1$ mmol/L, glukoza u plazmi jedan sat nakon ingestije 75 g glukoze $\geq 10,0$ mmol/L, glukoza u plazmi dva sata nakon opterećenja glukozom $\geq 8,5$ mmol/L). Navedene dijagnostičke kriterije predložilo je 2010. godine Međunarodno

udruženje istraživačkih skupina za dijabetes i trudnoću (engl. *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*, IADPSG) na temelju rezultata ispitivanja HAPO (engl. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*) koje je pokazalo kontinuirani utjecaj majčine glikemije u 24. – 28. tjednu gestacije na promatrane neželjene ishode trudnoće (završetak trudnoće carskim rezom, velika porođajna masa, hipoglikemija novorođenčeta koja zahtijeva intervenciju, hiperinzulinemija novorođenčeta)^{3,5}. Implemen-

Gestacijski dijabetes kao najčešći metabolički poremećaj u trudnoći nosi povećan rizik za razvoj komplikacija pri porodu te dugoročno povećan rizik razvoja šećerne bolesti u majke i njezina potomstva.

tacijom ovih novih strožih dijagnostičkih kriterija koji se temelje na ishodima trudnoće, a ne riziku majke od pojave šećerne bolesti kasnije tijekom života, došlo je do značajnog porasta prevalencije GDM-a⁶.

LIJEČENJE

Promjena životnog stila temeljena na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti te kontroliran porast tjelesne mase u trudnoći imaju vodeću ulogu u prevenciji i liječenju GDM-a⁷. Na ovaj način, samo promjenom životnog stila, moguće je postići zadovoljavajuću glukoregulaciju u 80 – 90 % trudnica s gestacijskim dijabetesom^{8,9}. Sukladno smjernicama, glikemijski ciljevi u trudnoći su glukoza natašte $\leq 5,3$ mmol/L, glukoza jedan sat nakon obroka $\leq 7,8$ mmol/L te glukoza dva sata nakon obroka $\leq 6,7$ mmol/L¹⁰. Ako glikemijske ciljeve nije moguće ostvariti samo promjenom životnih navika, indicirana je medikamentna terapija¹⁰.

Dijetoterapija

Dijetetske mjere uključuju primjenu personaliziranog plana prehrane uz odgovarajući unos kalorija potreban za promicanje fetalnog i majčinog zdravlja. Za žene normalne tjelesne mase (indeks tjelesne mase; ITM 20 – 25 kg/m²) dnevna kalorijska potreba iznosi 30 kcal po kilogramu tjelesne mase, za žene s prekomjernom tjelesnom

masom (ITM 25 – 30 kg/m²) kalorijska potreba je 22 do 25 kcal, a za pretilu ženu (ITM ≥ 30 kg/m²) 12 do 14 kcal/kg tjelesne mase dnevno. Važno je naglasiti da dnevni kalorijski unos mora biti najmanje 1800 cal dnevno kako bi se prevenirao razvoj ketoze. Pothranjenim ženama preporučuje se pojačani kalorijski unos od 35 do 40 kcal/kg tjelesne mase dnevno. U prvom tromjesečju trudnoće ne preporučuje se povećanje kalorijskog unosa, tijekom drugog tromjesečja preporučuje se dodatnih 340 kcal, a tijekom trećeg dodatnih 450 kcal na dan povrhu osnovnih energetske potrebe¹¹. Iz navedenog proizlazi da je trudnicama u prosjeku potrebno od 1800 do 2500 kcal dnevno. Uobičajeni plan prehrane za trudnice s GDM-om uključuje tri glavna obroka te dva do tri međuobroka. Plan prehrane podložan je promjenama sukladno rezultatima samokontrole vrijednosti glukoze u plazmi i primijećenog obrasca prirasta tjelesne mase. Ciljevi dijetoterapije uključuju postizanje normoglikemije, sprječavanje nastanka ketoze te odgovarajući prirast tjelesne mase, što pridonosi dobrobiti majke i fetusa.

Objavljeno je relativno malo podataka o učinku specifičnih prehranbenih intervencija na ishode trudnoća i utjecaju na majku i potomstvo. Sustavni pregled i metaanaliza iz 2014. godine usporedila je učinke prehranbenih intervencija u GDM-a na osnovi podataka iz četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja¹². Dijeta temeljena na namirnicama s niskim glikemijskim indeksom bila je jedina prehranbena intervencija povezana s boljim ishodima, uključujući rjeđu upotrebu inzulina i nižu masu novorođenčeta. Dijete temeljene na niskom unosu ugljikohidrata kao i dijeta temeljene na restrikciji ukupnog energetskeg unosa nisu rezultirale boljim ishodima.

Kada je u pitanju unos pojedinih makrohranjenata Smjernice američkog dijabetološkog društva (engl. *American Diabetes Association*; ADA) ne definiraju poželjan omjer ugljikohidrata, masti i bjelancevine koji bi trebao biti zastupljen u prehrani trudnica s GDM-om, no pozivaju se na prehranbeni referentni unos (engl. *dietary reference intakes*; DRI) pojedinih hranjenata koji propisuje Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institute of Health*; NIH) sukladno kojem bi trudnice trebale unositi najmanje 175 g ugljikohidrata, 71

g proteina i 28 g vlakana dnevno^{10,11}. ADA smjernice također naglašavaju da na razinu glukoze u krvi, posebice postprandijalne vrijednosti, ponajviše utječe količina i vrsta ugljikohidrata u prehrani. Smjernice endokrinološkog društva iz 2013. godine sugeriraju trudnicama s GDM-om ograničavanje unosa ugljikohidrata na 35 – 45 % ukupnog kalorijskog unosa, raspoređenih u 3 glavna obroka i 2 – 4 međuobroka uključujući večernji obrok¹³.

Samokontrola

Samokontrolu glukoze u krvi (engl. *self monitoring of blood glucose*; SMBG) treba u početku provoditi najmanje četiri puta dnevno: natašte i jedan ili dva sata poslije glavnih obroka¹⁴. Upravo se višestrukim dnevnim mjerenjima omogućuje prepoznavanje trudnica koje trebaju započeti medikamentno liječenje. Korisno je voditi dnevnik izmjerenih vrijednosti glukoze i dnevnik prehrane, što olakšava razumijevanje povezanosti dobivenih rezultata s pojedinim obrascima prehrane. Mnogi liječnici nakon što se osvjedoče da trudnice dijetoterapijom postižu zadovoljavajuću glukoregulaciju ne inzistiraju na svakodnevnom praćenju vrijednosti glukoze, već smatraju dovoljnim provoditi samokontrolu svaki drugi dan ili nekoliko puta tjedno. Ako je trudnici uveden inzulin u terapiju, tada je samokontrolu nužno provoditi svakodnevno. Ako se liječi samo bazalnim inzulinom, određuju se obavezno vrijednosti glikemije natašte, a ako je na intenziviranoj terapiji inzulinom koja osim bazalnog inzulina obuhvaća i primjenu prandijalnog inzulina, onda je preporuka mjeriti vrijednost glukoze prije glavnih obroka te povremeno dva sata nakon obroka.

Trudnicama s GDM-om koje se liječe inzulinom samokontrola je danas znatno olakšana jer imaju mogućnost korištenja uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*; CGM) u međustaničnoj tekućini kao što je FreeStyle Libre. Na taj način trudnica u bilo kojem trenutku čitačem može skenirati uređaj i očitati ne samo aktualnu vrijednost glukoze već i trend kretanja glikemije, odnosno dobiti informaciju je li razina glukoze stabilna, raste ili pada. Zahvaljujući podacima pohranjenim u čitaču moguće je dobiti uvid u obrasce kretanja glukoze kroz dulji vremenski period na temelju kojih dijabetološki

tim može sugerirati prilagodbu terapije odnosno promjene u načinu života. Kontinuirano praćenje razine glukoze utječe na bolje ishode trudnoće nego učestale samokontrole mjerenjem razine glukoze u kapilarnoj krvi^{15,16}. U trudnica koje koriste sustave za kontinuirano mjerenje glukoze značajno je manji rizik preeklampsije, makrosomije i potrebe za carskim rezom. Međutim, u skupini trudnica s kontinuiranim praćenjem glukoze zabilježen je veći broj poroda dojenčadi koja je manja u odnosu na gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*; SFGA)¹⁶.

Farmakološka terapija

Farmakološka terapija indicirana je u slučajevima kada glikemijske ciljeve nije moguće postići samo promjenom životnog stila. S medikamentnim liječenjem može se započeti već u trenutku postavljanja dijagnoze GDM-a u slučaju značajno povišenih vrijednosti glikemije, kada je izgledno da se samo dijetoterapijom neće moći ostvariti zadovoljavajuća glukoregulacija. Inzulin se preporučuje kao prvi izbor u liječenju GDM-a, budući da za primjenu oralnih antihiperglikemika, unatoč ispitivanjima koji ukazuju na njihovu učinkovitost i sigurnost kod kratkotrajne primjene, još nema dovoljno podataka o dugoročnoj sigurnosti^{10,17}.

Istraživanja su pokazala da propisivanje inzulina trudnicama s neizravnim dokazima fetalne hiperinzulinemije (npr. ultrazvučni nalaz opsega abdomena ploda > 75. percentile u ranom trećem tromjesečju) omogućava ciljano liječenje trudnica s najvećim rizikom razvoja makrosomne dojenčadi^{18,19}. Naime, uočeno je da učestala ultrazvučna kontrola trudnica s GDM-om smanjuje pojavu pretjeranog rasta ploda (engl. *large for gestational age*; LFGA) u usporedbi s rjeđim kontrolama, ali istovremeno povećava učestalost ultrazvučnih pregleda i broj trudnica u kojih je neophodno liječenje inzulinom. Sukladno rezultatima tih istraživanja, ako se ultrazvukom utvrdi povećanje opsega abdomena fetusa, tada bi bez obzira na razinu glikemije trebalo započeti liječenje inzulinom s ciljem smanjenja rizika makrosomije, a u trudnica čiji fetus imaju opseg abdomena < 75. percentile primjenu inzulina trebalo bi odgoditi kako bi se smanjio rizik jatrogenog ograničavanja rasta.

Inzulin

Cilj terapije inzulinom u trudnoći je oponašati fiziološki profil lučenja inzulina kao odgovor na prehranu i metaboličke potrebe kako bi se postigla i održala euglikemija. Iako su povijesno humani inzulini bili preferirani izbor inzulina za GDM, razina dokaza o sigurnosti pojedinih inzulinskih analoga opravdava njihovu primjenu u trudnoći²⁰. Inzulini kojima je dodijeljena kategorija sigurnosti B u trudnoći, koja označava nizak rizik primjene u

Samo promjenom životnog stila temeljenom na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti moguće je postići zadovoljavajuću glukoregulaciju u 80 – 90 % trudnica s gestacijskim dijabetesom.

trudnoći, pored humanih inzulina, su dugodjelujući inzulinski analog detemir te brzodjelujući inzulinski analozi aspart i lispro (U-100 i U-200)²¹. Oznaka kategorije C za primjenu u trudnoći određena je za inzulinske analoge glulizin i degludek jer nema dovoljno podataka o njihovoj primjeni u trudnoći. Inzulin glargin (U-100 i U-300) ne nosi kategoriju za primjenu u trudnoći, a u uputi o lijeku se navodi da nema kliničkih podataka o trudnicama izloženima inzulinu glarginu u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, no podaci iz nerandomiziranih ispitivanja ne ukazuju ni na kakve specifične štetne učinke na trudnoću niti na specifične malformacije i fetalnu/neonatalnu toksičnost inzulina glargina²²⁻²⁴. Pregled sigurnosnih skupina inzulina za primjenu u trudnoći prikazan je u tablici 1.

Odabir terapijske sheme ovisi o specifičnim obrascima hiperglikemije odnosno o tome jesu li povišene vrijednosti glikemije natašte i/ili postprandijalno²¹. Ako su dominantno povišene vrijednosti glikemije natašte, odlučujemo se za primjenu bazalnog inzulina. S obzirom na niži rizik hipoglikemije, dugodjelujući inzulinski analog detemir ima prednost pred primjenom NPH-a (neutralni protamin Hagedorn) inzulina^{25,26}. Ako je prisutna konzistentna hiperglikemija i prije i nakon obroka, indicirana je intenzivirana terapija inzulinom, odnosno bazal/bolus režim koji pored bazalnog inzulina podrazumijeva i primjenu bolusa brzodjelujućeg inzulina prije obroka. Uobičajene

Tablica 1. Pregled sigurnosnih skupina inzulina za primjenu u trudnoći

| Vrste inzulina | Sigurnosna skupina za primjenu u trudnoći |
|----------------------|---|
| Humani inzulin | B |
| Aspart | B |
| Lispro U-100 i U-200 | B |
| Glulizin | C |
| NPH | B |
| Detemir | B |
| Glargin U-100 | Nema dovoljno podataka za procjenu rizika (ranije C). |
| Glargin U-300 | Nema dovoljno podataka za procjenu rizika. |

na početna doza iznosi 0,7 – 1,0 jedinica inzulina po kg tjelesne mase trudnice, pri čemu se polovica doze primijeni kao bazalni inzulin, a druga polovica rasporedi kao bolusi brzodjelujućeg inzulina prije glavnih obroka¹⁷. Analози inzulina s brzim djelovanjem, aspart i lispro, pokazali su prihvatljiv sigurnosni profil u trudnoći uz minimalan transplacentarni prijenos te povoljne neonatalne ishode²⁰. U usporedbi s brzodjelujućim humanim inzulinom, brzodjelujući inzulinški analози imaju brži početak djelovanja i manji rizik pojave hipoglikemije. Promjene u metabolizmu glukoze vezane uz napredovanje trudnoće zahtijevaju individualnu prilagodbu doze inzulina na temelju rezultata samokontrole.

Oralni antihyperglikemici

Primjena oralnih antihyperglikemika u trudnoći je kontroverzna. ADA smjernice naglašavaju da se metformin i derivat sulfonilureje gliburid ne bi trebali primjenjivati u trudnoći, budući da prelaze placentalnu barijeru te nema dovoljno podataka o dugoročnim učincima na potomstvo¹⁰. ADA smjernice također ističu da se u žena koje su koristile metformin u sklopu liječenja sindroma policističnih ovarija za poticanje ovulacije daljnja primjena metformina treba obustaviti u trenutku kada se potvrdi trudnoća sukladno rezultatima randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su pokazala da metformin ne prevenira pojavu GDM-a niti smanjuje incidenciju spontanih pobačaja ako se nastavi s njegovom primjenom u trudnoći^{27,28}. Smjernice američkog udruženja ginekologa i opstetričara (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*; ACOG), međutim, navode da je metformin razumna alternativa za trudnice

s GDM-om koje odbijaju terapiju inzulinom ili ga nisu u mogućnosti samostalno na adekvatan način aplicirati¹⁷.

Metaanaliza iz 2015. godine koja je obuhvatila 18 studija nije pokazala značajne razlike u glikemijskim pokazateljima između inzulina, metformina i gliburida u liječenju gestacijskog dijabetesa, no novorođenčad trudnica liječenih gliburidom imala su veću porođajnu težinu i sklonost neonatalnim hipoglikemijama²⁹. S druge strane, metformin je u usporedbi s inzulinom bio povezan s manjim prirastom tjelesne mase u trudnoći i manjim rizikom od neonatalne hipoglikemije, ali i nešto višim rizikom od prijevremenog poroda²⁹. Nadalje, gotovo polovici trudnica s GDM-om koje su u početku liječene metforminom treba terapija inzulinom za postizanje zadovoljavajuće glukoregulacije³¹. Ipak, ono što najviše zabrinjava kada je u pitanju primjena metformina u trudnoći, jesu podaci koji ukazuju na veću pojavnost debljine u djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale metformin^{32,33}.

PRAĆENJE NAKON PORODA

Budući da žene s GDM-om imaju doživotni rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2, potrebno je redovito praćenje i probir na šećernu bolest³⁴. Prvi probir izvodi se u skladu sa smjericama 4 do 12 tjedana nakon poroda¹⁰. Kao test izbora preporučuje se OGTT, s obzirom na to da na nalaz HbA1c u tom periodu još utječu fiziološke promjene u trudnoći i gubitak krvi tijekom poroda zbog kojih je ubrzana eritropoeza, te sukladno tome nalaz HbA1c „lažno“ niži. U slučaju urednog nalaza daljnje praćenje ovisi o drugim individualnim čimbenicima rizika (obiteljska anamneza, indeks tjelesne

mase, potreba za liječenjem inzulinom u trudnoći, sukladno kojima bi se testovi probira trebali ponavljati svakih 1 do 3 godine¹⁰. Veći rizik za razvoj dijabetesa, a time i potrebu za češćim testiranjem, imaju žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom, prekomjernom tjelesnom masom te one koje su liječene inzulinom u trudnoći. U daljnjem praćenju kao testovi probira mogu se koristiti glikemija natašte, HbA1c i OGTT, uvažavajući dijagnostičke kriterije za opću populaciju.

ZAKLJUČAK

Gestacijski dijabetes kao najčešći metabolički poremećaj u trudnoći nosi povećan rizik za razvoj komplikacija pri porodu te dugoročno povećan rizik za razvoj šećerne bolesti u majke i njezina potomstva. Promjena životnih navika temeljena na uravnoteženoj prehrani i prirast tjelesne mase unutar poželjnih okvira imaju vodeću ulogu u liječenju GDM-a i u većine je trudnica dovoljna za kontrolu glikemije. Najbolji farmakološki odabir za trudnice koje zadovoljavaju glukoregulaciju ne mogu postići samo promjenom životnih navika jest inzulin.

S obzirom na globalnu epidemiju pretilosti i dijabetesa tipa 2, GDM predstavlja važnu priliku za identifikaciju žena s rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i metaboličkog sindroma, kao i priliku za intervenciju, kako bi se navedeni rizici ublažili. Poznato je, međutim, da se tek manji broj žena nakon poroda upućuje na kontrolni OGTT, a još manji broj njih se kontinuirano tijekom života kontrolira s ciljem pravodobne detekcije šećerne bolesti tipa 2 onako kako to nalažu smjernice. Stoga navedenu praksu treba promijeniti, te žene s poviješću GDM-a uključiti u kontinuirano praćenje nakon poroda.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl 3):173-211.
- Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2016;46:10-14.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010443.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- Djelmis J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlič Renar I, Ivanišević M, Oresković S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:250-4.
- Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Current Diabetes Reports* 2019;19:33.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
- Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S165-72.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: U.S. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC, National Academies Press, 2005.
- Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* 2014;37:3345-55.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4227-49.
- Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, Pedroza C, Chauhan SP, Paglia MJ. Gestational diabetes mellitus and frequency of blood glucose monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;130:163-70.
- Wei Q, Sun Z, Yang Y, YU H, Ding H, WANG S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2016;6:19920.
- Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4674-82.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e49-64.
- Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational

- diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1904-10.
19. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:144-51.
20. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 749-56.
21. Blum AK. Insulin use in pregnancy: an update. *Diabetes Spectr* 2016;29:92-7.
22. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG*. 2007; 114:453-7.
23. Fang YM, MacKeen D, Egan JF, Zelop CM. Insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:249-53.
24. Smith JG, Manuck TA, White J, Merrill DC. Insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin for treatment of diabetes in pregnancy. *Am J Perinatol* 2009;26: 57-62.
25. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibrahim Z, Moshier EL et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:426.e1-7.
26. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:593-9.
27. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551-66.
28. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T et al. Prospective parallel randomized, double-blind, doubledummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the firstline treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74.
29. Jiang YF1, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2071-80.
30. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-15.
31. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
32. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S et al. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.
33. Hanem LGE, Stridsklev S, Juliusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1612-21.
34. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.